

Aus dem Rheinischen Landeskrankenhaus Düsseldorf
Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. K. Heinrich)

DIE BEHANDLUNG DES LITHIUMBEDINGTEN TREMORS MIT EINEM β -REZEPTORENBLOCKER

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Herbert Wilmsen

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Rheinischen Landeskrankenhaus Düsseldorf
Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. K. Heinrich)

DIE BEHANDLUNG DES LITHIUMBEDINGTEN TREMORS MIT EINEM β -REZEPTORENBLOCKER



Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Herbert Wilmsen

1979



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof. Dr. Krüskemper

Referent:

gez. Prof. Dr. Heinrich

Korreferent:

gez. Prof. Dr. Rabe

I N H A L T

1. EINLEITUNG
 - 1.1. Vorbemerkungen
 - 1.2. Allgemeines zum Phänomen des Tremors
 - 1.3. β -adrenerge Mechanismen in der Tremorentstehung
 - 1.4. Die Behandlung des Lithiumtremors
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN
 - 2.1. Versuchspersonen und Methodik
 - 2.1.1. Versuchspersonen
 - 2.1.2. Methodik
 - 2.1.2.1. Beschreibung der Geräte, des Selbstbeurteilungsbogens und des Untersuchungsganges
 - 2.1.2.1.1. Tremormeter
 - 2.1.2.1.2. Lochplatte nach Janke
 - 2.1.2.1.3. Zielpunktieren nach Janke
 - 2.1.2.1.4. Subjektive Bewertung des Tremors und der übrigen Nebeneffekte in einem Selbstbeurteilungsbogen
 - 2.1.2.1.5. Verlauf eines Untersuchungsganges
 - 2.1.2.2. Aufbau der Doppelblindstudie
 - 2.1.2.3. Zum Problem der Nebenmedikation
 - 2.1.2.4. Statistische Auswertung des Datenmaterials
 - 2.1.2.4.1. Festsetzung des Signifikanzniveaus
 - 2.1.2.4.2. Gliederung der Patientengruppe
 - 2.1.2.4.3. Benutzte Verfahren

3. EIGENE ERGEBNISSE

3.1. Tremormeter

3.1.1. Untersuchungstag 1 bis 3

3.1.2. Untersuchungstag 4 bis 14

3.2. Lochplatte nach Janke

3.2.1. Untersuchungstag 1 bis 3

3.2.2. Untersuchungstag 4 bis 14

3.3. Zielpunktieren nach Janke

3.3.1. Untersuchungstag 1 bis 3

3.3.2. Untersuchungstag 4 bis 14

3.4. Selbstbeurteilungsbogen

3.4.1. Gesamtzahl der eingetretenen Nebenwirkungen

3.4.2. Einzelanalyse der eingetretenen Nebenwirkungen

3.4.3. Korrelation der Angaben im Selbstbeurteilungsbogen mit den Meßergebnissen der Tremormeßgeräte

3.4.4. Korrelation der einzelnen Meßverfahren untereinander

4. DISKUSSION

4.1. Theoretische Überlegungen zur Wirksamkeit der β -Rezeptorenblocker beim Lithiumtremor

4.1.1. Einfluß des Lithium auf den Elektrolythaushalt

4.1.2. Einfluß des Lithium auf die Funktion der motorischen Endplatte

4.1.3. Einfluß des Lithium auf den Katecholaminhaushalt

- 4.1.4. Einfluß des Lithium auf den Stoffwechsel
 und den Hormonhaushalt
- 4.1.5. Einfluß des Lithium auf das Adenyl-Cyclase-
 system
- 4.2. Kritische Würdigung der eigenen
 Ergebnisse

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. LITERATURHINWEISE

1. EINLEITUNG:

1.1. Vorbemerkungen:

Die Lithiumtherapie affektiver Psychosen sowohl der unipolaren als auch der bipolaren Verlaufsformen findet immer größere Verbreitung (37).

In letzter Zeit wurden auch schizoaffektive Psychosen als Indikation zur prophylaktischen Lithiumtherapie angesehen (79, 80). Die ausgezeichneten Ergebnisse der Lithiumpräparate (76, 80) bei der prophylaktischen und auch therapeutischen Anwendung bei der Manie haben dazu geführt, daß sich viele Forscher mit den Nebeneffekten dieser Substanz befaßt haben.

Leichte Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, passagere Durchfälle und verstärkter Durst treten oft in der Initialphase der Behandlung auf, bilden sich aber in der Regel spontan zurück (75, 76, 79). Bei längerer Anwendung kann es zur Entwicklung einer zumeist euthyreoten Struma kommen, deren Wachstum aber gewöhnlich durch Thyroxingaben gebremst werden kann (33, 84).

Wesentlich hartnäckiger und bereits zu Beginn der Therapie auftretend ist ein feinschlägiger Tremor, der von den Patienten zumeist als störend und hinderlich empfunden wird.

Die Angaben über die Häufigkeit dieses Tremors schwanken zum Teil erheblich:

Es finden sich Zahlen von 4 (38), 6 (58), 40 (79) und 50 % (65). Floru und Mitarbeiter konnten zeigen, daß alle mit Lithium behandelten Patienten in mehr oder minder starkem Ausmaß einen Tremor aufweisen (29). Allerdings geben in dieser zitierten Untersuchung nicht alle Patienten an, auch subjektiv einen Tremor zu verspüren.

Der lithiuminduzierte Tremor ist durch Antiparkinsonmittel nicht zu beeinflussen (76, 79). In zwei offenen Versuchen und in einem einfachen Blindversuch konnten dagegen die tremorhemmende Wirksamkeit verschiedener β -rezeptoren-blockierender Substanzen nachgewiesen werden (27, 28, 46).

In der vorliegenden Untersuchung wurde der β -Rezeptorenblocker Prindolol (Visken^R, Hersteller: Sandoz AG) unter Doppelblindbedingungen mit dem Einfluß von Placebogaben verglichen. Dabei war die Arbeitshypothese, daß sich Prindolol der Placebomedikation gegenüber als überlegen erweisen würde.

1.2. Allgemeines zum Phänomen des Tremors:

Brimblecombe und Pinder definieren einen Tremor als "eine Serie von spontanen, unwillkürlichen, zwecklosen, oszillatorischen Bewegungen, die jeden Teil des Körpers erfassen können, der von der Skelettmuskulatur bewegt wird" (12).

Die beiden Autoren unterscheiden bei jeder Tremorart drei verschiedene Erscheinungsformen bzw. Komponenten:

- a) Ruhetremor
- b) Haltetremor
- c) Intentionaler Tremor.

Ein Tremor kann entweder durch eine oder durch mehrere der drei Komponenten charakterisiert sein.

So ist zum Beispiel der Tremor des Parkinsonkranken ein Ruhe- und Haltetremor.

Bei Kleinhirnerkrankungen steht ein Intentionstremor im Vordergrund.

Diese Beispiele lenken die Aufmerksamkeit auf die Frage der Ätiologie und zeigen bereits, daß ein Tremor bei verschiedenen Er-

krankungen auftreten kann, von denen hier eine lange Liste erstellt werden könnte.

Es sei noch erwähnt, daß es auch einen physiologischen Tremor gibt (12).

Bei der klinischen Beschreibung eines Tremors ist es in den meisten Fällen ausreichend, sich darauf zu beschränken, die Amplitude und Frequenz abzuschätzen und anzugeben, um welche Art des Tremors es sich handelt. Es entspricht einer internationalen Übereinkunft (12) hierbei folgende Zuordnungen zu treffen:

Feinschlägiger Tremor	Ampl. < 5 mm
Mittelschlägiger Tremor	Ampl. = 5 - 20 mm
Grobschlägiger Tremor	Ampl. > 20 mm

Der Lithiumtremor ist feinschlägig, läßt bei Ruhe und Ablenkung nicht nach und nimmt bei intentionalen Bewegungen zu. Seine Frequenz liegt bei 10 Hz, womit er sich deutlich vom langsameren Parkinsontremor (5 - 6 Hz) abhebt (28).

1.3. β -adrenerge Mechanismen in der Tremorentstehung:

Verschiedene Tatsachen weisen darauf hin, daß β -adrenerge Einflüsse bei der Tremorentstehung beteiligt sind:

- a) Der essentielle Tremor, klinisch dem lithiuminduzierten ähnlich (28), läßt sich erfolgreich mit β -Rezeptorenblockern behandeln (31, 59, 70, 86).
- b) Der durch Oxytremorin erzeugte Tremor spricht im Tierversuch gut auf Propranolol an (40, 67). Dieser Effekt hängt möglicher-

weise mit der zentralnervösen Wirksamkeit (5) dieser Substanz zusammen (87).

- c) Der Parkinsontremor konnte mit β -Rezeptorenantagonisten günstig beeinflusst werden (31, 39), ebenso der sogenannte senile Tremor (82, 86).
- d) Auch beim physiologischen Tremor sind β -adrenerge Mechanismen beteiligt, wie Marsden et al. zeigen konnten (53, 54). Die Autoren erreichten durch intraarterielle Infusion von Isoprenalin eine Verstärkung des Tremors, ein Effekt, der nach intravenöser Gabe von Propranolol ausblieb. Es handelt sich hierbei nachweislich um periphere β -Rezeptoren, wie das Beispiel einer Patientin zeigte, deren Armplexus durch einen Pancoast-Tumor völlig zerstört war. Hier konnten Einflüsse zentraler Stellen nicht mehr wirksam werden (54). Die Annahme, daß periphere β -Rezeptoren in der Unterarmmuskulatur existieren, wurde inzwischen bestätigt (87).

Es ist von Bedeutung hier festzuhalten, daß therapeutische Effekte von β -Blockern bei Tremorarten unterschiedlicher Ursache gesehen wurden. Eine alleinige Entstehung des Symptoms Tremor nur auf β -adrenergem Wege kommt also vermutlich nicht in Frage.

Es ist daran zu denken, daß

- a) β -mimetische Substanzen einen bereits präexistenten Tremor verstärken,
- b) ein Medikament in stimulierender Weise mit dem β -adrenergen System interferiert und so ein Tremor entsteht oder verstärkt wird,
- c) die zentral sedierenden Eigenschaften mancher β -Blocker wie Propranolol (5, 52) für die tremorhemmenden Eigenschaften verantwortlich zu machen sind.

Im Zusammenhang mit dem lithiuminduzierten Tremor spricht Floru von einer "permissiven Wirkung" des Adrenalins auf den Tremor, der durch Lithium erzeugt wird (28).

Diese Überlegung soll unten noch weiter erörtert werden.

1.4. Die Behandlung des Lithiumtremors:

Entwickelt sich bei einem Patienten unter der Lithium-Medikation ein Tremor, so wird von Schou folgendes Vorgehen empfohlen (48, 79):

- a) Zunächst sollte unter Kontrolle des Serumspiegels die tägliche Dosis herabgesetzt werden, oder, wenn damit die erforderliche Minimalkonzentration unterschritten wird, soll eine Umverteilung der Einzeldosen auf eine niedrige Morgendosis und eine höhere Abenddosis vorgenommen werden.
- b) Es sollte eine Umstellung auf ein Präparat in Retardzubereitung vorgenommen werden (1, 2). Hierbei sind die Nebeneffekte und damit auch der Tremor, seltener und geringer ausgeprägt (55).
Erst wenn diese Maßnahmen den Tremor nicht oder nicht ausreichend mindern, empfiehlt Schou den Einsatz von β -Blockern.

In den bisher vorliegenden Berichten werden gute Erfolge mit Propranolol beschrieben (13, 27, 28, 31, 32, 45, 46, 48, 51, 62).

In einem einfachen Blindversuch erwies sich Propranolol der Placebogabe gegenüber signifikant überlegen (45, 46).

In offenen Behandlungsversuchen wurden gute Erfolge über Practolol und Prindolol referiert (28). Auch eine abgeschlossene, aber noch nicht veröffentlichte Arbeit zeigte sehr gute Ergebnisse beim Vergleich des Oxprenolol mit Placebo (14).

Obschon die Gabe von Antiparkinsonmitteln den Lithiumtremor nicht beseitigen soll (27, 28, 77), berichten russische Autoren (zit. 48) über einen günstigen Einfluß dieser Medikamente, ohne daß Angaben über die eingesetzten Substanzen gemacht werden.

Kellott und Mitarbeiter sahen im Gegensatz zu anderen keinen positiven Einfluß des Propranolol und Practolol (44). Hierzu merken die Autoren jedoch selber kritisch an, daß zum ersten nur der Effekt einer Einzeldosis, die noch dazu deutlich unter den Dosen der übrigen Untersuchungen lag, geprüft wurde; zum anderen wurden die Tests von den Patienten ohne Kontrolle durch einen Untersucher zu Hause selbständig durchgeführt.

Wie aus dieser kurzen Zusammenstellung ersichtlich ist, liegen die meisten Berichte über Propranolol vor. Da Prindolol in seiner β -blockierenden Eigenschaft stärker als Propranolol ist (5), wurde diese Doppelblindstudie mit Prindolol durchgeführt.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN:

2.1. Versuchspersonen und Methodik:

2.1.1. Versuchspersonen

Es wurden 25 Patienten in die Versuchsreihe aufgenommen, die für eine prophylaktische Lithiumtherapie vorgesehen waren. Davon mußten drei bei der Auswertung ausgeschlossen werden, weil sie nicht wie verabredet zur ambulanten Tremormessung erschienen, sondern erst einige Tage später (zwei Patienten). Eine Patientin wurde im Verlauf der Untersuchung erneut akut krank, so daß sie aus diesem Grunde ausschied. Die Zahl der Patienten reduziert sich also auf 22.

Vor Beginn der Therapie wurden die Patienten daraufhin untersucht, ob für die Lithium- oder Prindololbehandlung irgendwelche Kontraindikationen bestanden.

Bei den Patienten waren folgende Diagnosen gestellt worden:

Tabelle 1

CYCLOTHYMIE

monopolar manisch	6 Patienten
monopolar depressiv	3 Patienten
bipolar	3 Patienten

SCHIZOAFFEKTIVE PSYCHOSE

Schübe mit manifomer Symptomatik	6 Patienten
Schübe mit depressiver Symptomatik	1 Patient

VITALISIERTE DEPRESSION

mit phasischem Verlauf

3 Patienten

Zu der letztangeführten Diagnose ist zu sagen, daß es sich hier um Patienten handelte, bei denen zwar ein auslösender reaktiver Anlaß für die Depression eruierbar war, diese jedoch einen relativ eigengesetzlichen Verlauf nahm und sich in ihrer Thematik vom Anlaß ablöste.

Anamnestisch ließ sich bei diesen Patienten in den letzten beiden Jahren vor der Klinikeinweisung jährlich mindestens eine klar abgrenzbare depressive Episode nachweisen, so daß der Einsatz von Lithium gerechtfertigt erschien.

Eine Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung gibt Tabelle 2.

Tabelle 2

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten (n = 22):

Alter in Jahren	n, weiblich	n, männlich
65 - 75	1	0
55 - 74	4	1
45 - 54	4	0
35 - 44	1	4
25 - 34	3	2
20 - 24	1	1

2.1.2. Methodik:

2.1.2.1. Beschreibung der Geräte, des Selbstbeurteilungsbogens und des Untersuchungsganges:

2.1.2.1.1. Tremormeter ^{x)}:

Bei diesem Gerät handelt es sich um einen Accelerometer, welcher bei drei verschiedenen Empfindlichkeitsstufen die Anstiegsgeschwindigkeit der Tremoramplitude mißt.

Dabei ist die Zeit, über die gemessen wird, in allen drei Stufen gleich; leider finden sich in der Beschreibung keine Angaben über die Amplitude, so daß dieses Gerät nur qualitative Aussagen gestattet (25).

Die Versuchsperson mußte bei aufgelegtem Unterarm und auf der Ulnarseite aufgestützter Hand einen Hebel mit ausgestrecktem Mittelfinger in Höhe einer vorgezeichneten Linie halten.

Die Meßdauer betrug 30 sec.

Die Messung wurde jeweils dreimal, mit einer dazwischen liegenden Pause von 30 sec., in den Empfindlichkeitsstufen 1 (= grobempfindlich) und 3 (= feinempfindlich) durchgeführt.

Der arrhythmische Mittelwert aus den drei Messungen wurde notiert.

Die Stufe 1 erlaubt Aussagen über das Verhalten der Amplitude, wohingegen die Stufe 3, geeicht auf kleinere Amplitudenänderungen, eher das Verhalten der Frequenz registriert.

Aus der beschriebenen Versuchsanordnung geht hervor, daß hier die Haltekomponente des Tremors gemessen wird.

^{x)} Hersteller: Fa. Getra-Albrecht, München

2.1.2.1.2. Lochplatte nach Janke:

Hierbei handelt es sich um eine senkrecht stehende Metallplatte mit insgesamt 15 Löchern steigenden Durchmessers (1,5 - 9,5 mm, jeweils 0,5 mm größer).

Bei aufgestütztem Unterarm mußte der Patient eine Metallnadel mit einem Durchmesser von 0,4 mm 30 sec. lang in dem jeweiligen Loch zentrieren, ohne dabei den Rand zu berühren. Den Abstand zwischen Körper und Gerät konnte der Patient selbst bestimmen. Eine Randberührung löste einen Zählimpuls aus. Nach jedem Loch wurde eine Pause von 30 sec. Dauer gemacht. Ein Meßdurchgang war dann beendet, wenn der Proband in zwei aufeinander folgenden Löchern den Rand jeweils nicht berührt hatte. Bei jedem Untersuchungstermin wurden insgesamt drei derartige Meßdurchgänge durchgeführt, dazwischen eine Pause von je 1 min. eingelegt.

Auch dieses Gerät erfaßt die Haltekomponente des Tremors, während eine Beurteilung der Tremorfrequenz nicht möglich ist.

Folgende Variablen wurden aus den Meßwerten gebildet bzw. übernommen:

- a) Die Summe aller Fehler, gemittelt aus den drei Meßdurchgängen,
- b) als sogenannte Ordinalzahl die Zahl desjenigen Loches, in dem der Patient zum ersten Mal fehlerfrei war,
- c) die Rohwerte, die der Patient in den Löchern 2 und 3 erreicht hatte, welche in ihren Durchmessern sicher im Amplitudenbereich unter 5 mm liegen und somit besonders geeignet erschienen, den als feinschlägig beschriebenen Lithiumtremor (28) zu erfassen.

2.1.2.1.3. Zielpunktieren nach Janke:

Hier wird die Zielgenauigkeit bei intentionalen Bewegungen, also die senso-motorische Koordination, registriert.

Es soll somit geprüft werden, ob der Lithiumtremor auch eine intentionale Komponente hat und in welchem Ausmaß diese von Prindolol beeinflusst wird.

Zwei elektrisch getrennt geschaltete Metallplatten liegen in einem Abstand von 1 mm übereinander, wobei die obere in unregelmäßigen Abständen - in Zickzacklinie - mit Löchern durchbohrt ist.

Der Patient wurde aufgefordert, ohne den Arm oder die Hand aufzustützen, im Verlauf von 1 min. ein Loch nach dem anderen möglichst exakt zu treffen, ohne dabei den Rand zu berühren.

Der Metallstift, den die Probanden dabei benutzten, war seitlich isoliert, so daß als Fehler nur eine Randberührung bzw. ein Danebentreffen registriert wurden, nicht dagegen die Randberührungen, wenn das Loch bereits getroffen worden war.

Dieser Versuch wurde bei jedem Prüftermin dreimal durchgeführt, dazwischen lag eine Pause von jeweils 30 sec.

Es wurden die Treffer und Fehlerzahlen aus den drei Messungen gemittelt; daraus wurde der Quotient aus Treffern zu Fehlern gebildet.

So ergaben sich drei Variablen für jeden Untersuchungstermin.

2.1.2.1.4. Subjektive Bewertung des Tremors und der übrigen Nebeneffekte in einem Selbstbeurteilungsbogen:

Vor Beginn eines jeden Untersuchungstermins füllten die Patienten in Abwesenheit des Referenten einen Selbstbeurteilungsbogen aus,

der die möglichen Nebeneffekte der Lithiumtherapie erfaßte.

Die vorgegebenen Items waren:

Allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Reizbarkeit, Muskelschwere, Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Durst verstärkt, Appetit vermehrt, Appetit vermindert, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Händezittern.

Die Patienten konnten sich für vier Ausprägungsgrade entscheiden: Nicht vorhanden, leicht, mittel oder schwer ausgeprägt.

2.1.2.1.5. Verlauf eines Untersuchungsganges:

Nachdem der Patient den Selbstbeurteilungsbogen ausgefüllt hatte, erfolgte die Tremormessung mit den drei Geräten in der Reihenfolge: Tremometer, Lochplatte und Zielpunktieren.

Die Messungen erfolgten immer unter gleichen Bedingungen (gleicher Raum, gleicher Tisch und Stuhl, gleiche Tageszeit, gleicher Untersucher) und immer in der beschriebenen Reihenfolge.

2.1.2.2. Aufbau der Doppelblindstudie:

Der vorliegende Doppelblindversuch läßt sich in drei Phasen gliedern:

a) Periode ohne Lithium:

Die Patienten wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit allen drei Geräten untersucht. Diese drei Tage dienten der Ermittlung von individuellen Ausgangswerten und insbesondere der Gewöhnung an die Geräte. Vom dritten Tag an wurde der Selbstbeurteilungsbogen an jedem Untersuchungstermin ausgefüllt.

b) Einstellung auf Lithium:

Die Patienten wurden einschleichend auf Lithium eingestellt. Wir verabreichten Lithiumcarbonat retard (Quilonum retard^R) in Dosierungen von 900 - 1.350 mg/d, verteilt auf zwei Einnahmen. Die Kontrolle des Lithiumspiegels erfolgte von nun an mindestens einmal pro Woche.

Das Serum zur Bestimmung der Lithiumkonzentration wurde 12 Stunden nach Einnahme der letzten Tablette morgens abgenommen.

In dieser Versuchsperiode wurden die Patienten dreimal (jeden 2. Tag) untersucht. Nach sechs Tagen hatten alle Patienten einen Lithiumspiegel von mindestens 0,7 mval/l erreicht und lagen damit im erforderlichen Bereich von 0,7 - 1,3 mval/l (76, 77, 80).

c) Doppelblindversuch mit Prindolol/Placebo:

Der Patient erhielt nun zusätzlich 3 x 1 Tablette des Medikamentes A und wurde am nächsten Tag untersucht. Medikament A wurde für die Dauer von zwei Wochen verabreicht, danach wurde das Medikament B in randomisierter Form gegeben. Auch jetzt wurde er am Tag nach der Umstellung auf Medikament B untersucht.

Während dieser beiden Perioden wurden Untersuchungen vorgenommen, wobei jeder Patient in einer Beobachtungsperiode (A oder B) insgesamt viermal getestet wurde. Die Anzahl der pro Patient durchgeführten Messungen betrug also 14.

Während der Prindololperiode betrug die Tagesdosis 15 mg. Lediglich bei einer Patientin mußte während des Versuches die Lithiumdosis herabgesetzt werden (wegen Überschreiten eines Serumspiegels von 1,3 mval/l). Ansonsten konnten die übrigen Patienten mit der einmal begonnenen Dosierung im therapeutisch erwünschten Bereich von 0,7 bis 1,3 mval/l gehalten werden.

2.1.2.3. Zum Problem der Nebenmedikation:

Bevor ein Patient in die Versuchsreihe aufgenommen wurde, wurde abgewartet, bis nach Abklingen der akuten psychotischen Symptomatik die Dosis der übrigen Psychopharmaka reduziert werden konnte. Während des Versuches wurde dafür Sorge getragen, die Tagesdosen der übrigen Medikamente, insbesondere von Neuroleptika und Antidepressiva, so niedrig und konstant wie möglich zu halten.

Einige Patienten litten allerdings unter schwer beeinflussbaren Depressionen, bei denen es nicht zu verantworten gewesen wäre, auf die Gabe von tricyclischen Antidepressiva zu verzichten, obschon diese die tremorhemmende Wirkung des Propranolol verhindert haben (44).

2.1.2.4. Statistische Auswertung des Datenmaterials:

2.1.2.4.1. Festsetzung des Signifikanzniveaus:

Es wurden zwei Festlegungen bezüglich der Signifikanzschranken getroffen:

Als "schwach signifikant" wurde ein Ergebnis dann bezeichnet, wenn p kleiner als 0,10, als "signifikant", wenn p kleiner als 0,05 berechnet werden konnte.

2.1.2.4.2. Gliederung der Patientengruppe:

Durch die Abfolge der Verabreichung von Prindolol und Placebo schuf man für jeweils die Hälfte der Patienten unterschiedliche

Bedingungen.

Die eine Gruppe wurde in der Reihenfolge Placebo - Prindolol, die andere in der umgekehrten Folge behandelt. Damit lagen für die Gesamtgruppe während der Doppelblindperiode ungleiche Bedingungen vor, so daß es nötig wurde, die Gesamtgruppe in zwei Gruppen von je 11 Patienten zu teilen und diese als unabhängig getrennt zu untersuchen. So konnte auch eine Aussage über den Einfluß des Zeitfaktors auf den Lithiumtremor und seine Behandlung getroffen werden.

2.1.2.4.3. Benutzte Verfahren:

Neben der üblichen beschreibenden Statistik wurden die einzelnen Variablen auf ihre Korrelation hin mittels des Spearman'schen Koeffizienten untersucht. Die Vergleiche zwischen den einzelnen Perioden erfolgten mit dem Wilcoxon-Test für die einzelnen Tage sowie für die Mittelwerte über die vier Untersuchungstage einer Behandlungsperiode. Zusätzlich wurde der verteilungsfreie Vorzeichentest nach Krauth und Lienert (49) eingesetzt; dabei wurden Kontingenztafeln mit und ohne Beachtung der Vorbeobachtungsperiode sowie mit Vorbeobachtungspaarung erstellt. Die Auswertung dieser Tafeln erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. mit dem Symmetrietest nach Bowker.

Für den Selbstbeurteilungsbogen wurde folgendes Vorgehen gewählt: Die Untersuchung wurde in die drei oben beschriebenen Phasen eingeteilt. Für diese Zeiträume wurden die Gesamtzahl der angekreuzten Nebeneffekte, die Häufigkeit der einzelnen Items in ihren vier möglichen Ausprägungsgraden und ihre Korrelation mit den objektiv ermittelten Ergebnissen der Tremormessungen bestimmt. Für die Signifikanzbestimmung wurden wiederum Kontingenztafeln erstellt, die mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet wurden.

3. EIGENE ERGEBNISSE:

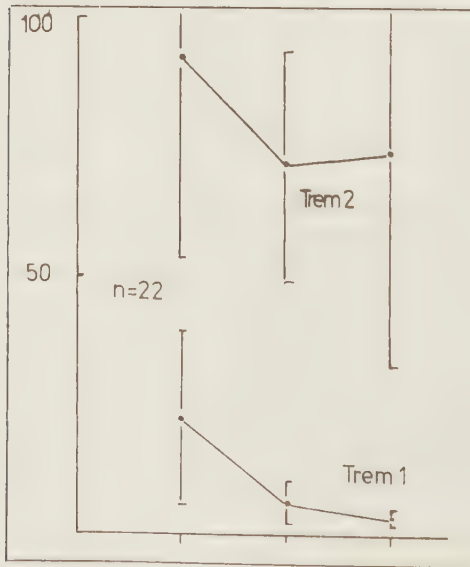
3.1. Tremormeter:

3.1.1. Untersuchungstag 1 bis 3:

Diese drei Tage dienten der Gewöhnung der Patienten an die Untersuchungsgeräte. Während dieser Zeit wurden weder Lithium noch Prindolol oder Placebo verabreicht. Es wurden die Ergebnisse aller 22 Patienten für die Gesamtgruppe ausgewertet. Die Abbildung 1 zeigt die Mittelwertsverläufe mit eingezeichneten Standardfehlern.

Abb. 1

Tremormeter, Tag 1 bis 3, n = 22



Trem 1 = Empfindlichkeitsstufe 1 (grob)

Trem 2 = Empfindlichkeitsstufe 3 (fein)

Die Testung auf signifikante Mittelwertsunterschiede mit dem Wilcoxon-Test ergab keine Irrtumswahrscheinlichkeiten unter dem festgesetzten Niveau. Dies mag an den sehr hohen Standardabweichungen liegen.

Zusätzlich wurde für Tag 1 und 2 sowie für Tag 2 und 3 der Vorzeichentest nach Krauth und Lienert eingesetzt.

Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse des Vorzeichentestes, wobei entsprechend der Festlegungen "x" schwach signifikant, "xx" signifikant und "n. s." nicht signifikant bedeuten.

Tab. 3

Vorzeichentest für Trem 1 und 3, Tag 1 bis 3

	Trem 1		Trem 2	
Tag	1 / 2	2 / 3	1 / 2	2 / 3
+	5	7	8	6
-	15	14	14	16
=	2	1	0	0
	xx	x	n.s.	xx

Ließen bereits die Mittelwertsverläufe eine Abnahme der Werte von Tag 1 bis 3 erkennen, so bringt der Vorzeichentest dazu

eine statistische Untermauerung, die folgende Aussage gestattet:

Die Abnahme der Meßwerte für Tag 1 und 2 der Variablen Trem 1, also der groben Empfindlichkeitsstufe, die eine Aussage über die Amplitude erlaubt, ist auf dem 5 %-Niveau signifikant. Von Tag 2 auf Tag 3 nehmen die Werte zwar immer noch ab, der Unterschied ist nur noch schwach signifikant.

Bei der Variablen Trem 2, der feinen Empfindlichkeitsstufe, welche das Frequenzverhalten widerspiegelt und für den Lithium-tremor von größerer Bedeutung ist, findet sich eine signifikante Reduktion erst von Tag 2 auf Tag 3.

Die Korrelation zwischen Trem 1 und Trem 2 lag an allen drei Tagen zwischen 0,79 und 0,92.

Es findet also zunächst eine Amplitudenabnahme statt, der dann am dritten Tag eine Minderung der Tremorfrequenz folgt; insgesamt darf man diese Ergebnisse wohl als Lernverhalten deuten.

3.1.2. Untersuchungstag 4 bis 14:

Dieser Zeitraum umfaßt die Einstellung auf Lithium (Tag 4 - 6) und den Doppelblindversuch (Tag 7 - 14). Die Tage 4 - 14 wurden in drei Beobachtungsperioden eingeteilt:

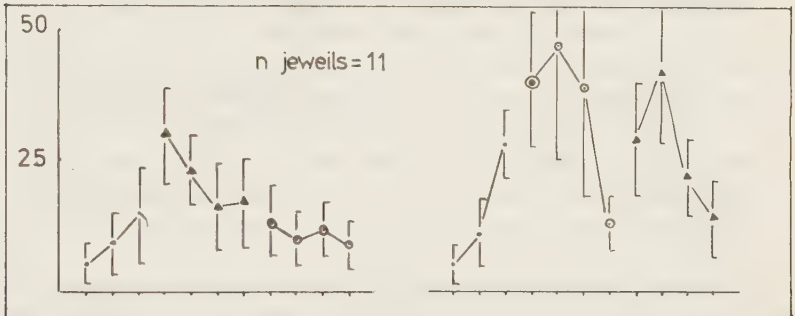
Tag 4 - 6 (= alleinige Gabe von Lithium), Tag 7 - 10 (= Lithium + Medikament A) und Tag 11 - 14 (= Lithium + Medikament B).

Die Gesamtgruppe ($n = 22$) wurde entsprechend der beiden möglichen Behandlungsabfolgen (Prindolol - Placebo und Placebo - Prindolol) halbiert und in zwei voneinander unabhängige Stichproben gruppiert, deren Umfang nun jeweils 11 Patienten beträgt.

Die Abbildung 2 zeigt die Mittelwerte und Standardfehler für Trem 1 für Tag 4 bis 14.

Abb. 2

Tremometer, Trem 1, Tag 4 bis 14



- ▲ = Placebo
- = Prindolol

Bei den in der Reihenfolge Placebo - Prindolol behandelten Patienten liegen die Mittelwerte konstant niedriger unter Prindolol, zeigen bereits aber auch unter Placebo eine Abnahme.

Die in der umgekehrten Reihenfolge behandelten zeigen unter Prindolol zunächst einen weiteren Anstieg, dem aber dann eine Abnahme der Meßwerte in der zweiten Woche folgt. Unter nachfolgender Placebogabe steigen sie erneut an, fallen aber auch dann wieder ab.

Spricht der Verlauf unter Prindolol - Placebo noch für eine Art "Spontanremission", so wird diese Vermutung durch die Ergebnisse der zweiten Gruppe widerlegt.

Zur Auswertung wurden zunächst die einzelnen Tage miteinander verglichen (z. B. 1. Tag Placebo mit 1. Tag Prindolol, 2. Tag Placebo mit 2. Tag Prindolol usw.); dann wurden über die beiden Medikamentenperioden (A und B) die individuellen Mittelwerte berechnet und miteinander verglichen. Die dabei eingesetzten Verfahren waren der t-Test für abhängige Stichproben und der Wilcoxon-Test. Mit beiden ließen sich keine signifikanten Unterschiede finden, was auf die hohen Standardabweichungen zurückzuführen ist.

Das Verhalten der Variablen Trem 2 zeigt die Abbildung 3.

Abb. 3

Tremormeter, Trem 2, Tag 4 - 14



- ▲ = Placebo
- = Prindolol

Wiederum scheint bei Betrachtung des Verlaufes der in der Reihenfolge Placebo - Prindolol Behandelten der Zeitfaktor

die wichtigste Rolle zu spielen, obschon die Mittelwerte in der Prindololperiode längst nicht so stark voneinander verschieden sind wie unter Placebo.

Die Prindolol - Placebo-Gruppe zeigt dann aber nach einer Reduktion der Meßwerte unter Prindolol einen deutlichen Wiederanstieg nach Umstellung auf Placebo.

Die Auswertung erfolgte nach dem gleichen Schema wie für Trem 1, wiederum erwiesen sich die hohen Standardabweichungen als ein Hindernis signifikante Differenzen zu finden.

Für den Vorzeichentest nach Krauth und Lienert wurden für jede einzelne Person für die drei Beobachtungsfolgen der individuelle Mittelwert berechnet. Zunächst wurde ein einfacher Vergleich zwischen den Placebo- und Prindololperioden durchgeführt (s. Tabelle 4).

Tab. 4

Einfacher Vorzeichentest

P = Placebo

T = Therapie = Prindolol

	Trem 1		Trem 2	
	P - T	T - P	P - T	T - P
+	3	7	4	8
-	8	4	7	3
	x		x	

Der einfache Vorzeichentest ergab also für Trem 1 und 2 eine schwach signifikante Überlegenheit des Prindolol gegenüber Placebo.

Nun wurden Kontingenztafeln unter Einbeziehung der sogenannten Vorbeobachtungsperiode (= Tag 4 - 6 = Einstellung auf Lithium) erstellt sowie solche unter Vorbeobachtungspaarung, d. h. es wurden je nach der Höhe der individuellen Mittelwerte von Tag 4 - 6 die Patienten beider Gruppen zu "statistischen Zwillingen" zusammengefaßt und dann erneut einem Vorzeichentest unterzogen. Dabei gingen wir von der Vorstellung aus, daß die Ausgangshöhe des Tremors einen Einfluß auf den Behandlungserfolg haben könnte.

Bei einfacher Einbeziehung der Vorbeobachtung ließen sich keine signifikanten Unterschiede finden.

Unter Vorbeobachtungspaarung (s. Tabellen 5 und 6) zeigte sich zwar ebenfalls kein Unterschied auf dem festgesetzten Niveau, doch sollte festgehalten werden, daß die p-Werte sowohl bei Trem 1 als auch bei Trem 2 um nur 0,009 über dem 10 %-Level liegen.

Tab. 5

Vorzeichentest unter Vorbeobachtungspaarung

Trem 1

		T - P		
		+	=	-
P - T	+	1	1	0
	=	1	0	0
	-	4	0	4
p = 0,109				

Tab. 6

Vorzeichentest unter Vorbeobachtungspaarung

Trem 2

		T - P	
		+	-
P - T	+	3	1
	-	5	2
$p=0,109$			

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß mit dem Tremormeter beim Vergleich zwischen Placebo und Prindolol eine schwach signifikante Überlegenheit gefunden wurde.

Dies ließ sich zwar unter Vorbeobachtungspaarung nicht bestätigen, doch weisen die Ergebnisse hier, wie auch bei den Verläufen der Mittelwerte in die gleiche Richtung.

3.2. Lochplatte nach Janke:

Bei diesem Gerät wurden folgende Variablen untersucht:

- a) Die aus den drei Meßdurchgängen gebildete mittlere Gesamtfehlersumme (Summe L-Platte).
- b) Mittlere Fehlerzahl in Loch 2 und 3 (L2 und L3).

- c) Die sogenannte Ordinalzahl (0-Zahl) als Maß für die Amplitude; dies ist die Zahl desjenigen Loches, in dem der Patient im Mittel bei einem Untersuchungstermin zum ersten Mal fehlerfrei blieb.

3.2.1. Untersuchungstag 1 bis 3:

Abbildung 4 zeigt den Verlauf der Mittelwerte über Tag 1 bis 3 für Summe L-Platte, die Abbildung 5 für die 0-Zahl, Abbildung 6 für L2 und L3.

Die in den Abbildungen mit einem Stern markierten Mittelwerte sind gegenüber dem Vortag signifikant ($p < 0,05$) niedriger. Dabei wurde der Wilcoxon-Test eingesetzt.

Abb. 4

Summe L-Platte, Tag 1 bis 3, $n = 22$

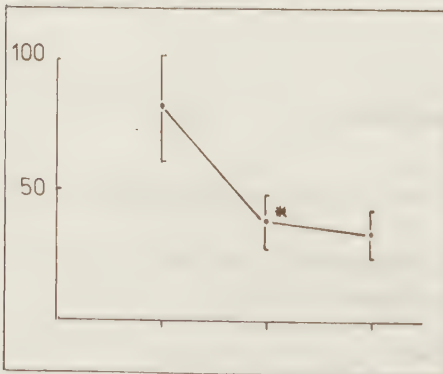


Abb. 5

O-Zahl, Tag 1 bis 3, n = 22

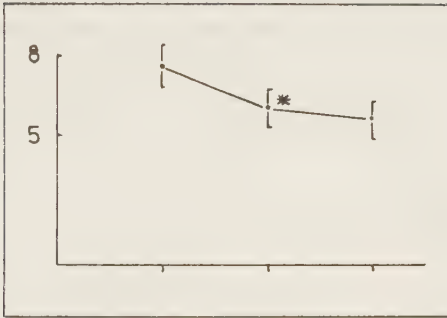
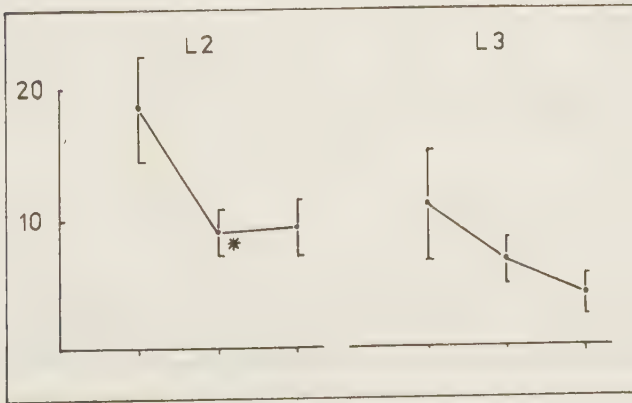


Abb. 6

L2 und L3, Tag 1 bis 3, n = 22



Wir finden in allen drei Abbildungen eine Abnahme der Meßwerte von Tag 1 bis 3, wobei die Unterschiede, von L3 abgesehen, jeweils nur von Tag 1 auf Tag 2 signifikant sind, nicht aber von Tag 2 auf 3.

Die nachstehende Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse des Vorzeichentestes.

Tab. 7

Vorzeichentest für Summe L-Platte, O-Zahl, L2 und L3

a = 22

Tag	Summe L-Platte		O-Zahl		L 2		L 3	
	1/2	2/3	1/2	2/3	1/2	2/3	1/2	2/3
+	1	5	4	4	3	8	7	6
-	21	16	14	16	19	14	14	15
=	0	0	4	2	0	0	1	1
	× ×	× ×	× ×	× ×	× ×	n. s.	n. s.	× ×

× × = signifikant auf dem 5%-Niveau

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen des Wilcoxon-Testes, so fällt für den Vergleich Tag 1 - 2 eine völlige Übereinstimmung auf. Für die Summe L-Platte und die O-Zahl sowie für L3 finden sich aber auch noch zwischen Tag 2 und 3 signifikante Differenzen.

Lediglich L2 macht diesen Trend im Vorzeichentest nicht mit. Die Korrelation der einzelnen Variablen untereinander lag an allen drei Tagen zwischen 0,79 und 0,87.

Sowohl die in der Variablen Summe L-Platte erfaßte Gesamtleistung an der Lochplatte als auch die O-Zahl als Maß für die Amplitude nehmen von Tag 1 bis 3 signifikant ab. Dies gilt auch für L3; L2 nimmt nur von Tag 1 auf Tag 2 signifikant ab. Auch hier wird man die Ergebnisse als Lerneffekt interpretieren können.

3.2.2. Untersuchungstag 4 bis 14:

Die Abbildung 7 zeigt den Mittelwertverlauf für Summe L-Platte, Abbildung 8 für die O-Zahl, Abbildung 9 für L2 und die Abbildung 10 für L3.

Abb. 7

Summe L-Platte, Tag 4 - 14, n jeweils = 11

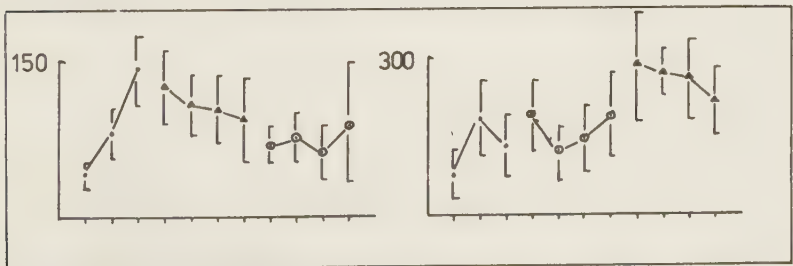


Abb. 8

0-Zahl, Tag 4 - 14, n jewels = 11

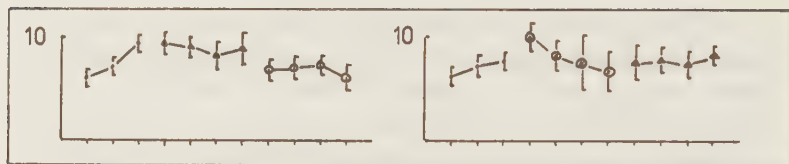


Abb. 9

L2, Tag 4 - 14, n jewels = 11

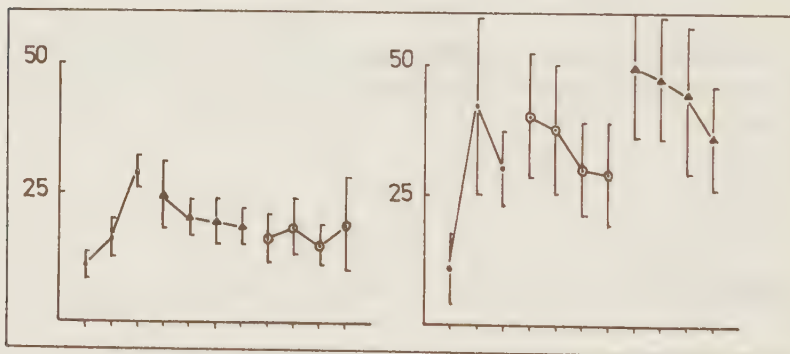
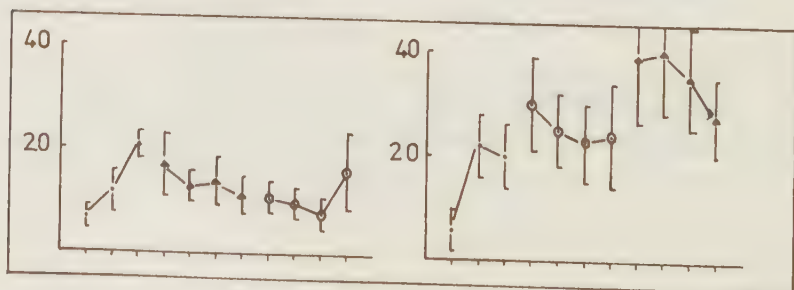


Abb. 10

L3, Tag 4 - 14, n jewels = 11



Bei allen Variablen liegen die Mittelwerte unter Prindolol erkennbar unter den Placebowerten, jedesmal erfolgt bei der Umstellung von Prindolol auf Placebo ein deutlicher Anstieg der Meßwerte.

Die drei Beobachtungsperioden wurden mit dem t-Test für abhängige Stichproben und dem Wilcoxon-Test verglichen.

In keinem der beiden Verfahren ließen sich auch nur schwach signifikante Ergebnisse finden.

Im Vorzeichentest unter Einbeziehung der Vorbeobachtungsperiode erbrachte lediglich L2 eine schwach signifikante Differenz zugunsten von Prindolol (s. Tabelle 8).

Tab. 8

Vorzeichentest mit Vorbeobachtungsperiode

L2

	V-P-T	V-T-P
++	2	3
+-	5	3
-+	1	5
--	3	0

$p < 0,10$

V = Vorbeobachtung = Lithium allein

P = Placebo

T = Therapie = Prindolol

Unter Vorbeobachtungspaarung ergaben sich, außer für L3, p-Werte von jeweils 0,109, die gerade eben das angesetzte niedrigste Signifikanzniveau verfehlten.

Wenn man die Vorbeobachtungsperiode vernachlässigt, wird von den Variablen Summe L-Platte das 10 %-Niveau, von L2 und O-Zahl das 5 %-Niveau erreicht (s. Tabelle 9).

Tab. 9

Vorzeichentest ohne Vorbeobachtungsperiode

	Summe L-Platte		O-Zahl		L 2		L 3	
	P - T	T - P	P - T	T - P	P - T	T - P	P - T	T - P
+	3	7	2	7	3	8	3	6
-	8	4	9	4	8	3	8	5
	x		x x		x x		n. S.	

Nach den Ergebnissen des Vorzeichentestes wird die Tremoramplitude (O-Zahl) durch Prindolol signifikant gesenkt. Ebenfalls finden wir eine signifikante Abnahme der Werte für L2 unter Prindolol; unter Einbeziehung der Vorbeobachtung ist der günstige Effekt des Prindolol auf L2, eine Variable, die gerade feinschlägige Tremorarten, wie den Lithiumtremor, gut erfaßt, schwach signifikant ausgeprägt. Die Gesamtleistung wird an der Lochplatte ebenfalls durch Prindolol schwach signifikant gesteigert. Die übrigen Ergebnisse erreichen das festgelegte Signifikanzniveau nicht ganz, bestätigen aber in ihrer Tendenz die übrigen Resultate an der Lochplatte.

3.3. Zielpunktieren nach Janke:

Es wurde hier aus den Rohdaten die folgende Variable gebildet:

Der Quotient aus Treffern zu Fehlern, also eine Maßzahl für die Zielgenauigkeit der Bewegungen.

Für diesen Quotienten wird im folgenden die Abkürzung Q benutzt, dabei bedeutet der Index 1, 2 oder 3, daß es sich um den ersten, zweiten oder dritten Durchgang eines Untersuchungstermines handelt.

3.3.1. Untersuchungstag 1 bis 3:

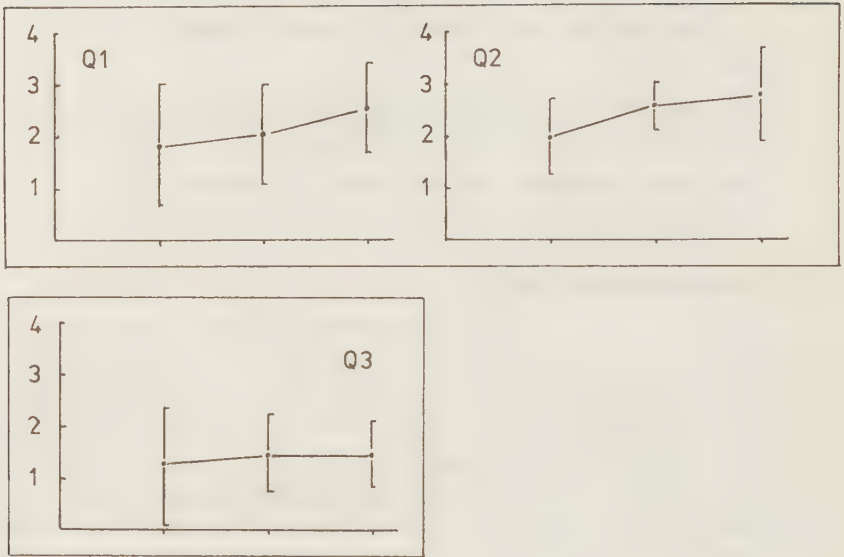
Die Abbildung 11 zeigt den Mittelwertsverlauf der Quotienten Q1 - 3.

Bei Q1 und Q2 finden wir ein Ansteigen der Werte, was einer Erhöhung der Zielgenauigkeit entspricht.

Q3 zeigt keine solche Tendenz und liegt insgesamt unter den Werten von Q1 und Q2, was bedeuten könnte, daß beim dritten Meßdurchgang Ermüdungserscheinungen wirksam gewesen sein könnten.

Abb. 11

Q1 - 3, Tag 1 - 3, n = 22



Die Prüfung auf signifikante Mittelwertsunterschiede mit dem t-Test für abhängige Stichproben und dem Wilcoxon-Test verlief ergebnislos. Die Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse des Vorzeichentestes.

Tab. 10

Vorzeichentest

Q1 - 3, Tag 1 - 3, n = 22

	Q 1		Q 2		Q 3	
Tag	1 / 2	2 / 3	1 / 2	2 / 3	1 / 2	2 / 3
+	9	12	15	13	15	8
-	12	9	5	8	7	12
=	1	1	2	1	0	2
	n. s.	n. s.	x	n. s.	n. s.	n. s.

Es findet sich nur für Q2 von Tag 1 auf Tag 2 eine schwach signifikante Differenz.

Abb. 11 zeigt dem entsprechend für Q2 von Tag 1 auf 2 einen deutlichen Anstieg. Somit hätte zumindest im zweiten Versuch eines jeden Meßdurchganges zwischen Tag 1 und 2 eine Verbesserung der Leistung im Zielpunktieren im Sinne eines Lernvorganges stattgefunden.

Die Mittelwertsverläufe von Q1 und Q2 weisen ebenfalls in diese Richtung.

3.3.2. Untersuchungstag 4 bis 14:

Die Abbildung 12 zeigt die Mittelwertsverläufe für Q1, Q2 und Q3 über Tag 4 bis 14.

Abb. 12

Q1 - 3 an Tag 4 - 14

n jeweils = 11

12 a = Q1

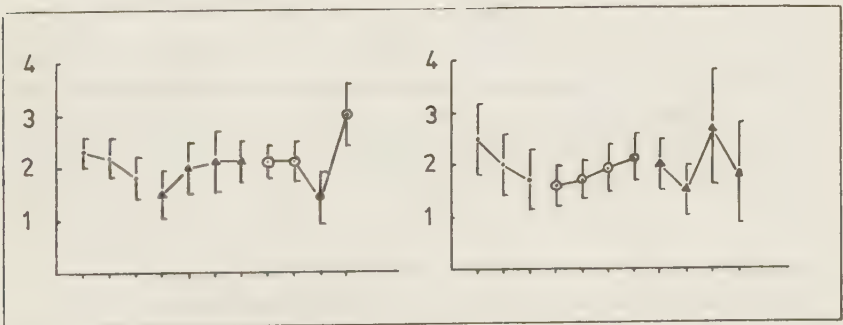
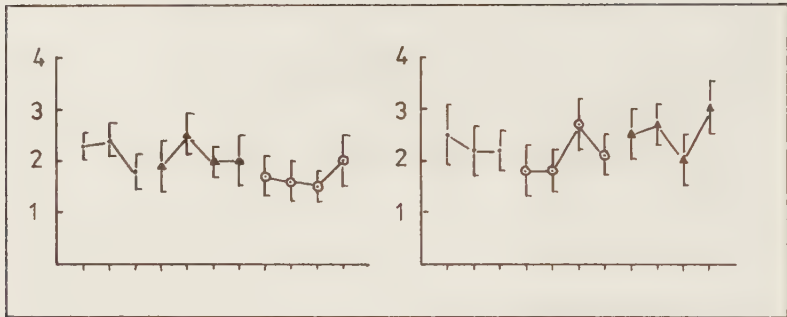
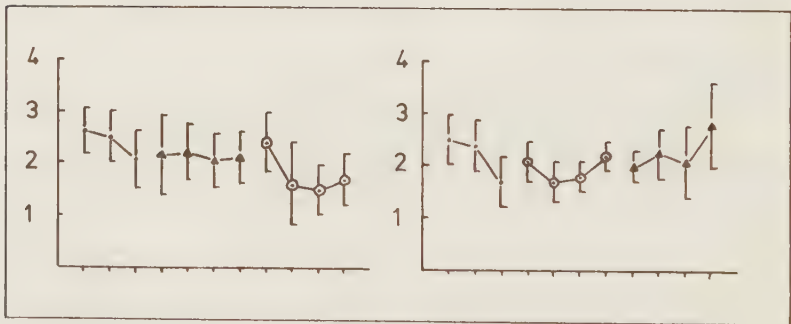


Abb. 12, Fortsetzung

12 b = Q2



12 c = Q3



Betrachtet man diese Verläufe, so fällt neben einem manchmal umgekehrten Effekt, nämlich einer Verbesserung unter Placebo, das sehr starke Schwanken der Mittelwerte auf.

Wie zu erwarten, erbrachten der t-Test für abhängige Stichproben und der Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede weder zugunsten Placebo noch zugunsten Prindolol.

Wiederum wurde der Vorzeichentest nach Krauth und Lienert eingesetzt; die Ergebnisse zeigt Tabelle 11.

Tab. 11

Vorzeichentest für Q1 - 3

	Q 1		Q 2		Q 3	
	P - T	T - P	P - T	T - P	P - T	T - P
+	8	2	7	2	7	2
-	3	9	4	9	4	9
	x x		x x		x x	

Es zeigt sich für alle drei Variablen eine signifikante Leistungsverbesserung unter Prindolol.

Zur Berücksichtigung des Ausgangsniveaus wurde der Vorzeichentest unter Einbeziehung der Vorbeobachtungsperiode und mit Vorbeobachtungspaarung durchgeführt. Bei einfacher Einbeziehung der Vorbeobachtungszeit ließen sich keine signifikanten Unterschiede finden. Die Ergebnisse der Testung unter Vorbeobachtungspaarung zeigt Tabelle 12.

Tab. 12

Vorzeichentest mit Vorbeobachtungspaarung

Q1 - 3

		R - T					
		Q1		Q2		Q3	
T - P		+	-	+	-	+	-
	+	3	5	2	7	1	6
	-	0	3	0	2	0	4
		x		x		n. s.	

x = schwach signifikant

n.s. = nicht signifikant

Bei Vorbeobachtungspaarung zeigten die Patienten im ersten und zweiten Versuch bessere Leistungen unter Prindolol als unter Placebo. Dies bestätigt nicht nur die Ergebnisse des einfachen Vorzeichentestes, sondern auch die der Tage 1 bis 3, wobei sich ja bereits Q1 und Q2 als aussagefähiger erwiesen als Q3.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß der intentionale Anteil des Lithiumtremors, dermit dieser Methode des Zielpunktierens erfaßt werden sollte, durch Prindolol nachweislich gehindert wurde.

3.4. Selbstbeurteilungsbogen:

3.4.1. Gesamtzahl der eingetretenen Nebenwirkungen:

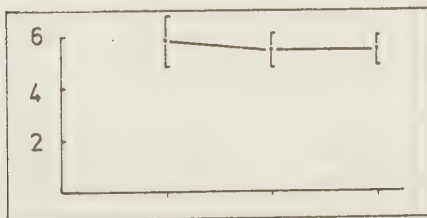
Hier wird der vom Patienten gewählte Ausprägungsgrad einer Nebenwirkung (nicht vorhanden, leicht, mittel oder schwer ausgeprägt) nicht berücksichtigt; hat der Patient sich dafür entschieden, ein Item als "leicht" zu bewerten, der andere als "schwer", so gilt dies hier gleich, d. h. es wird bei beiden Patienten als "Nebenwirkung X vorhanden" gewertet.

Die Abbildung 13 zeigt die Gesamtzahl der Nebenwirkungen an Tag 4 bis 6, also für den Zeitraum der Einstellung auf Lithium.

Abb. 13

Gesamtzahl der eingetretenen Nebenwirkungen

Tag 4 - 6, n = 22

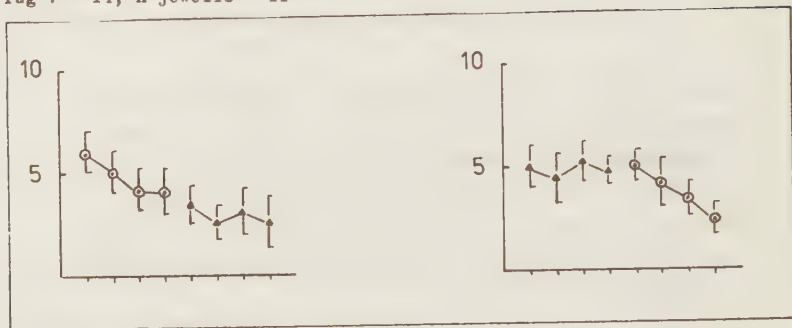


Die Abbildung 14 zeigt die Gesamtzahl der Nebenwirkungen während der Doppelblindstudie.

Abb. 14

Gesamtzahl der eingetretenen Nebenwirkungen

Tag 7 - 14, n jeweils = 11



Hielt sich unter der Einstellung auf Lithium die Gesamtzahl recht konstant, so zeigt sie während des Doppelblindversuches ein ständiges Abfallen, unabhängig davon, ob gerade Placebo oder Prindolol gegeben wurde. Dies entspricht den vielerorts gemachten Erfahrungen, daß sich viele Nebenwirkungen der Lithiumtherapie mit der Zeit spontan zurückbilden; hier handelt es sich um einen Zeitraum von 34 Tagen.

3.4.2. Einzelanalyse der eingetretenen Nebenwirkungen:

Zur Auswertung des Selbstbeurteilungsbogens wurden für jeden Behandlungsabschnitt die einzelnen Items in ihren vier möglichen Ausprägungsgraden ausgezählt und in Kreuztabellen eingetragen, die dann mittels Kendall's Tau C auf Signifikanz geprüft wurden. Die Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse des Selbstbeurteilungsbogens.

SELBSTBEURTEILUNGSBOGEN

	LITHIUM				PRINDOLOL				PLACEBO				
Ausprägungsgrad	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	
Allg. Unwohlsein	45	6	11	4	64	18	6	0	71	13	4	0	xx
Müdigkeit	29	17	17	3	43	30	13	2	51	29	6	2	xx
Konzentr.fähigkeit ↓	24	19	13	10	38	30	11	9	45	32	7	4	xx
Reizbarkeit	35	19	11	1	73	12	3	0	75	10	3	0	xx
Kopfschmerzen	61	3	1	1	78	8	1	1	83	3	1	1	n.s.
Muskelschwere	40	16	6	4	63	13	8	4	56	23	9	0	n.s.
Übelkeit	64	2	0	0	83	3	1	1	2	77	9	0	x
Erbrechen	66	0	0	0	86	0	1	1	87	1	0	0	n.s.
Durchfall	57	5	1	3	70	15	3	0	77	10	1	0	n.s.
Verstopfung	44	10	6	6	78	4	4	2	75	5	2	6	xx
Appetitt ↑	38	16	6	6	71	6	8	3	69	10	7	2	xx
Appetitt ↓	51	8	3	4	72	6	4	6	71	12	3	2	n.s.
Durst ↑	24	15	13	14	50	20	8	10	49	15	11	13	xx
Schwitzen ↑	40	14	4	8	69	8	5	6	65	11	2	10	x
Schwindelgefühl	49	12	4	1	68	15	5	0	72	10	3	3	n.s.
Mundtrockenheit	22	17	11	16	41	26	12	9	54	9	15	10	xx
Händezittern	19	23	20	4	32	36	14	6	7	24	39	18	xx

0= nicht vorhanden

1= leicht

2= mittel

3= schwer

xx= signifikant

x = schwach signifikant

n.s. = nicht signifikant

Die im Rahmen dieser Untersuchung am meisten interessierende Variable ist die Einschätzung des Tremors, auf dem Selbstbeurteilungsbogen als "Händezittern" vermerkt.

Hier erwies sich Prindolol dem Placebo gegenüber als eindeutig und statistisch signifikant überlegen; rein rechnerisch lag hier die Irrtumswahrscheinlichkeit noch unter 1 %!

Unter Lithium betrug die Zahl der Angaben "kein Tremor" 19, unter Placebo 7 und unter Prindolol 32; der Tremor wurde unter Lithium 23 mal als leicht, unter Placebo 24 mal und unter Prindolol 36 mal als leicht bewertet; als mittelschwer wurde er unter Lithium 20 mal, unter Placebo 39 mal, unter Prindolol 14 mal eingestuft; als schwer wurde der Tremor schließlich unter Lithium 4 mal, unter Placebo 18 mal und unter Prindolol 6 mal eingestuft.

Diese Werte zeigen, daß die Patienten unter Prindolol seltener über Tremor klagten als unter Placebo oder während der alleinigen Lithiumbehandlung. Weiter sehen wir, daß offenbar ein als schwer oder mittelschwer empfundener Tremor unter Prindolol soweit gemildert wird, daß die Patienten sich unter Prindolol häufiger für die Kategorie "leicht" entschieden als unter Placebo.

Bei einigen Items ließen sich ebenfalls signifikante Unterschiede finden, die sich jedoch bei näherem Hinsehen als Differenzen zwischen der Lithiumperiode und dem gesamten Zeitraum des Doppelblindversuches erweisen, nicht aber als Unterschiede zwischen Placebo- und Prindololbehandlung. Es drückt sich hier wohl die Tendenz aus, daß diese Nebenwirkungen eine spontane Rückbildung zeigen.

3.4.3. Korrelation der Angaben im Selbstbeurteilungsbogen mit den Meßergebnissen der Tremormeßgeräte:

Unter alleiniger Lithiumbehandlung korreliert die Gesamtzahl der Angaben im Selbstbeurteilungsbogen mit keinem der Ergebnisse der objektiven Meßverfahren. Unter Prindolol findet sich eine Korrelation auf dem 5 %-Niveau zwischen der Gesamtzahl der Angaben und folgenden Variablen:

Trem 1, Summe L-Platte.

Unter Placebo korreliert der Selbstbeurteilungsbogen mit Trem 1, Summe L-Platte.

Die Angaben unter "Händezittern" korrelierten folgendermaßen mit den Ergebnissen der Meßgeräte:

Unter alleiniger Lithiumgabe mit Trem 1, Summe L-Platte, 0-Zahl; unter Prindolol mit Summe L-Platte und 0-Zahl; unter Placebo mit Trem 1 und Trem 2, Summe L-Platte und 0-Zahl.

Die Korrelation war jeweils auf dem 5 %-Niveau signifikant.

3.4.4. Korrelation der einzelnen Meßverfahren untereinander:

Folgende Variablen korrelierten auf dem 5 %-Niveau miteinander:

- a) Unter Lithium allein: Trem 1 und Trem 2 mit Summe L-Platte und 0-Zahl, Summe L-Platte mit 0-Zahl.
- b) Unter Placebo: Wie unter a).
- c) Unter Prindolol: Wie unter a).

Die Ergebnisse des Zielpunktierens korrelierten mit keiner der übrigen Meßmethoden.

Es konnte die Aussage in der schon einmal zitierten Untersuchung (28) bestätigt werden, daß die Tremoramplitude sowohl durch den Tremor-maten (Trem 1) als auch durch die Lochplatte (0-Zahl) gleichermaßen erfaßt werden kann.

4. DISKUSSION:

4.1. Theoretische Überlegungen zur Wirksamkeit der β-Rezeptorenblocker beim Lithiumtremor:

Ähnlich wie über den antimanischen und prophylaktischen Effekt des Lithium bei den affektiven Psychosen noch keine endgültige Aussage über die dabei ablaufenden Wirkmechanismen getroffen werden kann (75, 78), so ist auch die Genese des lithiumbedingten Tremors noch unklar (28). Es liegen eine Vielzahl von Einzelergebnissen aus Physiologie und Biochemie über das Lithium-Ion vor, die im folgenden referiert werden sollen, soweit sie eine Tremorentstehung erklären könnten.

4.4.1. Einfluß des Lithium auf den Elektrolythaushalt:

Unter der Lithiumtherapie kommt es zu einer Steigerung des Serumgehaltes an Ca und Mg (3), wobei der Anstieg des Serum-Ca nicht durch eine Aktivierung des Parathormons bedingt ist (56). Das Serum-Phosphat fällt ab (56). Zusätzlich steigt der Gehalt der Muskulatur an Ca an (8).

Lithium konkurriert mit K um den Eintritt in die Zelle (66), es wird ein Ansteigen des Serum-K berichtet (4). Der Serumspiegel des Na wird nicht verändert (4). An der Nervenzellmembran kann Lithium das Na im passiven Transport, der von elektrochemischer Energie abhängt, nicht jedoch im aktiven, metabolische Energie erfordernden, substituieren (47). Die Na-K-Pumpe der Nervenzellmembran wird durch Lithium gehemmt (64).

An erregbaren Strukturen, so auch an Synapsen, wird somit das Membranpotential unter Lithium zumindest unstabiler.

Hier könnten manche β -Blocker (Propranolol, Prindolol) durch ihre unspezifischen lokalanästhetischen und chinidinartigen Wirkungen (5, 23, 52) einen stabilisierenden Einfluß ausüben.

4.4.2. Einfluß des Lithium auf die Funktion der motorischen Endplatte:

An den motorischen Endplatten werden durch spontane Freisetzung von Acetylcholin aus den synaptischen Vesikeln an der postsynaptischen Membran geringe Potentialschwankungen ausgelöst, es entstehen sogenannte Miniatur-Endplattenpotentiale (M.E.P.P.) (74). Durch Lithium wird die Frequenz des Auftretens solcher M.E.P.P.'s heraufgesetzt (20).

Da die Transmitterfreisetzung ein Ca-abhängiges Geschehen ist (74), wurde die gleiche Untersuchung auch in Ca-freien Lösungen durchgeführt, wobei ebenfalls eine Steigerung der Acetylcholinfreisetzung registriert wurde (15). Hier könnte über summierende Effekte bei Steigerung der M.E.P.P.-Frequenz ein Tremor entstehen.

Über β -Blocker wurde bekannt, daß sie die neuro-muskuläre Übertragung hemmen (7); an der glatten Muskulatur konnte ein schwacher Antagonismus von Acetylcholin und Prindolol gefunden werden (36). Die stimulationsbedingte Freisetzung von Acetylcholin hingegen wird im Gegensatz zur spontanen durch Lithium gehemmt (11, 43).

Floru et al. diskutierten hier (28) eine daraus möglicherweise entstehende Integrationsstörung des spinalen Schaltneuronenapparates, dessen spontane Eigenfrequenz etwa 10 Hz, wie beim Lithiumtremor, beträgt und normalerweise nicht zu Tage tritt.

Es soll so zur Verselbstständigung eines archaischen Reflexes kommen, welche nach Jung und Hassler für jeden nicht extrapyramidal bedingten Tremor verantwortlich ist (42). Die Autoren stellen die Vermutung an, daß β -Blocker durch direkt spinale Hemmung adrenerger Neuronen den Lithiumtremor hemmen (28).

4.4.3. Einfluß des Lithium auf den Katecholaminhaushalt:

Bliss und Ailion fanden keinen Einfluß auf den Katecholamingehalt des ZNS (10). Hingegen berichten Schildkraut et al. über eine Umstellung des Nor-Adrenalinhaushaltes in dem Sinne, daß es zu einer Verschiebung beim Abbau von der o-Methylierung zur Desaminierung kommt (72, 73).

Durch eine Stimulation der MAO soll es zu einer gesteigerten intraneuronalen Zerstörung von Nor-Adrenalin kommen (73). Die Aufnahme von Nor-Adrenalin in die Synaptosomen ist gesteigert (17). Die stimulationsbedingte Freisetzung von Nor-Adrenalin ist unter Lithium gehemmt (19).

Als Gesamteffekt käme es so zu einer Herabsetzung der Konzentration von Nor-Adrenalin an den Rezeptoren; um es in der Sprache der Rezeptortheorie auszudrücken: Die alpha-adrenerge Aktivität wird reduziert. Dem entspricht in der Funktionslage des vegetativen Nervensystems eine überwiegende β -Aktivität.

Marsden und Mitarbeiter, später auch andere Autoren, zeigten (53, 54), daß es in der Peripherie β -adrenerge Rezeptoren geben muß, die bei Isoprenalingabe einen Tremor (hier den physiologischen Tremor) verstärken. Dieser Effekt war durch Propranolol aufzuheben.

Der therapeutische Nutzen der β -Blocker beim Lithiumtremor könnte hier begründet liegen. Zudem gibt es Hinweise darauf,

daß β -Blocker die Nor-Adrenalin Aufnahme in die Synaptosomen hemmen (41).

4.4.4. Einfluß des Lithium auf den Stoffwechsel und den Hormonhaushalt:

Lithium hat teilweise insulinähnliche Wirkungen: Es steigert die Glucose-Aufnahme in die Zellen, fördert die Glykogensynthese und führt zu einer Hypoglykämie; die Laktatbildung wird gebremst (35, 69).

Es gibt zwar einen Tremor bei Hypoglykämie, jedoch ist von β -Blockern über diesen Mechanismus keine Anti-Tremorwirkung zu erwarten, da sie ja die β -adrenerge Stimulation der Glykolyse hemmen und ebenfalls zu Hypoglykämien führen können (16, 52).

Da dem Prindolol auch eine gewisse "intrinsic activity" zukommt (5), d. h. daß durch Prindolol auch immer eine geringe Stimulation der β -Rezeptoren stattfindet, kann natürlich eben diese intrinsic activity für den lithium-antagonistischen Einfluß auf den Glucosestoffwechsel verantwortlich gemacht werden. Es ist aber nicht einzusehen, warum sich hier die intrinsic activity günstig, bei den oben aufgeführten Theorien aber ungünstig, auswirken soll; schließlich ist die intrinsic activity nicht auf das Kapitel Stoffwechsel zu beschränken.

Die Wirkung des Lithium auf den ACTH - Ausstoß der Hypophyse - ist bei Gesunden und Kranken unterschiedlich.

Bei Gesunden führt Lithium zu einer Senkung des morgendlichen Gipfels der ACTH-Aktivität; diese ist bei den affektiven Psychosen erniedrigt und wird durch Lithium wieder normalisiert (69). Der bei Gesunden erhobene Befund eines erhöhten Corticoidspiegels kann also nicht über eine Verstärkung der Glykogenolyse mit nachfolgendem Laktatanstieg zur Erklärung des Lithiumtremors herangezogen werden, der dann eine Art

chemisch induzierter Ermüdungstremor wäre. Eine Erhöhung der Laktatkonzentration gehört ja zu den Voraussetzungen des Ermüdungstremors (68).

Lithium führt bei Gesunden (18) und bei Kranken zu einem Tremor.

4.4.5. Einfluß des Lithium auf das Adenyl-Cyclase-System:

Am Kaninchenhirn wurde eine Hemmung der Adenylcyclase durch Lithium nachgewiesen (30). In anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß der c-AMP-Gehalt nach Lithiumvorbehandlung im ZNS sinkt (83). Die noradrenalininduzierte Aktivierung der Adenylcyclase kann durch Lithium wieder aufgehoben werden (83).

Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Untersuchungen, da ja demnach das Lithium-Ion bereits selbst eine β -blockierende Eigenschaft hätte; β -adrenerge Wirkungen werden schließlich über das c-AMP intrazellulär vermittelt (21, 50).

4.5. Kritische Würdigung der eigenen Ergebnisse:

Eines der auffallendsten Resultate dieser Untersuchung ist die Tatsache, daß die Mittelwertsvergleiche mit dem Wilcoxon-Test oder dem t-Test fast durchgehend keine signifikanten Differenzen erbrachten; mittels des Vorzeichentestes nach Krauth und Lienert ließen sich überall zumindest schwache Signifikanzen finden. Deuteten zwar die Verlaufskurven der Mittelwerte meist eine günstige Wirkung des Prindolol auf den Lithiumtremor

an, so lag es an den sehr hohen Standardfehlern und Standardabweichungen der Mittelwerte, daß die Unterschiede nicht signifikant waren. Eine Bestätigung der Tendenzen in den Mittelwertsverläufen brachte jedesmal der Vorzeichentest.

Die Ursache für die hohen Standardabweichungen liegt sicher darin, daß bei einer Untersuchungsmethode, wie z. B. der Lochplatte, die Kooperation und auch die Geduld des Probanden in Anspruch genommen werden müssen; die Probanden aber waren psychiatrische Patienten, welche noch der stationären Behandlung bedurften. Es war demnach von vornherein mit einer Inhomogenität der Resultate zu rechnen. Daher war es erforderlich, zusätzlich ein statistisches Auswertungsverfahren einzusetzen, welches von Verteilungsproblemen unabhängig ist, eben den Vorzeichentest.

Zudem ist auch darauf hinzuweisen, daß die benutzten Tremormeißverfahren keine skalierbaren Ergebnisse liefern, sondern nur qualitative Aussagen im Sinne eines "besser" oder "schlechter" gestatten. Für eben solche Meßverfahren ist der Vorzeichentest entwickelt worden (49). Durch diese Art der Auswertung wird natürlich auf einen großen Teil der in den Daten steckenden Information verzichtet. Auf der anderen Seite lassen sich so durch diese von Streuungseffekten unabhängige Berechnung von Signifikanzen auch solche Tendenzen und Ergebnisse nachweisen, welche beim t-Test als nicht signifikant bezeichnet werden müßten.

Gerade diese Untersuchung zeigt, daß der Vorzeichentest offenbar der Methode und den Daten gerechter wird als der t-Test oder der Wilcoxon-Test.

Demnach sollte man die Ergebnisse der objektiven Tremormessung hier so zusammenfassen:

Beim intentionalen Anteil des Tremors wie bei der Tremor-amplitude ließ sich ein signifikant günstiger Einfluß des Prindolol auf den Lithiumtremor nachweisen. Beim Tremor-maten, der in der Variablen Trem 2 auch die Frequenz mißt, war der positive Effekt des Prindolol schwach signifikant. Der günstige Einfluß des Prindolol war also nicht in allen Untersuchungsmethoden gleich stark ausgeprägt. Es wäre zu überlegen, ob die Tagesdosis von 15 mg ausreichend war und ob durch eine Dosiserhöhung nicht deutlichere Ergebnisse zu erzielen gewesen wären.

Sehr eindrucksvoll sind die Ergebnisse des Selbstbeurteilungsbogens. Hier zeigte sich eine eindeutige Überlegenheit des Prindolol; rechnerisch lag die Irrtumswahrscheinlichkeit noch unter den festgelegten Grenzen. Im subjektiven Erleben der Patienten konnte der Tremor zumindest so weit reduziert werden, daß er nur noch als leicht und nicht mehr als störend empfunden wurde. Die Ergebnisse der Tremormessung durch die Geräte erfahren so eine klare Bestätigung durch die Angaben der Patienten.

Die Genese des Lithiumtremors läßt sich ebensowenig wie die Tatsache, daß sich für einen β -Blocker wie Prindolol unter Doppelblindbedingungen eine antitremorigene Wirksamkeit nachweisen ließ, durch eine durch überprüfbare Befunde gestützte Erklärung ableiten.

Es bleibt zu vermuten, daß der Lithiumtremor nicht auf einem der oben skizzierten Wege allein entsteht und somit der günstige Einfluß des Prindolol weder nur auf seiner β -blockierenden, nur auf seiner lokalanästhetischen oder nur auf einer anzunehmenden zentral-sedierenden Eigenschaft beruht.

5. ZUSAMMENFASSUNG:

Die Literatur über Lithiumeffekte, die für den lithiuminduzierten Tremor verantwortlich sein könnten, wurde referiert. Dabei zeigte sich, daß weder für den Lithiumtremor, noch für dessen Beeinflussung durch einen β -Rezeptorenblocker eine zufriedenstellende Erklärung gegeben werden kann.

Ein klinischer Behandlungsversuch über den Einfluß von Prindolol, einem β -Rezeptorenantagonisten, auf den lithiumbedingten Tremor wurde mit 22 Patienten unter Doppelblindbedingungen durchgeführt. Versuchsaufbau und Methodik werden beschrieben.

Die Ergebnisse zeigten eine statistisch nachweisliche Überlegenheit von Prindolol gegenüber Placebo.

6. LITERATURHINWEISE:

- 1) AMDISEN, A.: Variation of serum lithium concentrations during the day in relation to treatment control, absorptive side effects and the use of slow-release tablets.
Acta Psychiat Scand Suppl 207: 55 - 58, 1969.
- 2) AMDISEN, A.; SJÖGREN, J.: Lithium absorption from sustained release tablets.
A. Pharmac. Suecia 5: 465 - 472, 1968.
- 3) ANDREOLI, V. M.; VILLANI, F.; BRAMBILLA, G.: Increased calcium and magnesium excretion induced by lithium carbonate.
Psychopharmacol. (Berl.) 25: 77 - 85, 1972.
- 4) ARONOFF, M. S.; EVENS, R. G.; DURELL, J.: Effect of lithium salts on electrolyte metabolism.
J. psychiat. Res. 8: 139 - 159, 1971.
- 5) BACHMANN, G. W.: Beta-Sympathicolyse als therapeutisches Prinzip.
Kurzmonographien Sandoz 7, Nürnberg, 1972.
- 6) BALDESSARINI, R. J.; YORKE, C.: Effects of lithium and of pH on synaptosomal metabolism of noradrenaline.
Nature 228: 1301 - 1303, 1970.
- 7) BARAR, F. S. K.; MADAN, B. R.: Effect of some beta adrenoceptor blocking agents on skeletal neuromuscular transmission and motor coordination.
Indian J. med. Res. 61: 1054 - 1061, 1973.
- 8) BIRCH, N. J.; JENNER, F. A.: The distribution of lithium and its effects on the distribution and excretion of other ions in the rat.
Br. J. Pharmac. 47: 586 - 594, 1973.

- 9) BJEGOVIĆ, M.; RANDIĆ, M.: Effect of lithium ions on the release of acetylcholine from the cerebral cortex.
Nature 230: 587 - 588, 1971.
- 10) BLISS, E. L.; AILION, J.: The effect of lithium upon brain neuroamines.
Brain Research 24: 305 - 310, 1970.
- 11) BOWERS jr., M. B.; ROZITIS, A.: Release of acetylcholine from cat cortical brain slices after lithium pretreatment.
J. Pharm. Pharmac. 22: 647, 1970.
- 12) BRIMBLECOMBE, R. W.; PINDER, R. M.: Tremors and tremorogenic agents.
Scientēchnica (Publishers) Ltd., Bristol, 1972.
- 13) BROWN, W. T.: Side effects of lithium therapy and their treatment.
Ca. Pschyiat. Assoc. J. 21, 1: 13 - 21, 1976.
- 14) BROSTEANU, E.; FLORU, L.; KAISER, H.: Anwendung der β -Blocker in der Psychiatrie.
Ciba-Geigy im Druck / St. Moritz, 1976.
- 15) CARMODY, J. J.; GAGE, P. W.: Lithium stimulates secretion of acetylcholine in the absence of extracellular calcium.
Brain Research 50: 476 - 479, 1973.
- 16) CLASSEN, H. G.; MARQUARDT, P.; SCHUMACHER, K.A.; SPÄTH, M.: Pharmakologie und Toxikologie der direkt und indirekt wirkenden Sympathicomimetika.
Med. Welt 23, 15: 536 - 542, 1972.
- 17) COLBURN, R. W.; GOODWIN, F. K.; BUNNEY jr., W. E.; DAVIS, J. M.: Effect of lithium on the uptake of noradrenaline by synaptosomes.
Nature 215: 1395 - 1397, 1967.

- 18) CONSRUCH, U.; KOUFEN, H.: Zur Pharmakokinetik von Lithiumsalzen bei akuten Belastungsversuchen Gesunder. Pharmakopsychiatr. Neuro-Psychopharmakol. 5,2: 3 - 11, 1972.
- 19) CONNODI, H.; FUXE, K.; HÖKFELT, T.; SCHOU, M.: The effect of lithium on cerebral monoamine neurons. Psychopharmakol. (Berl.) 11: 315 - 353, 1967.
- 20) CRAWFORD, A.: Lithium ions and the release of transmitter at the frog neuromuscular junction. J. Physiol. (Lond.) 246,1: 109 - 142, 1976.
- 21) DALLAS: 45. Wiss. Tagung der American Heart Association vom 16. bis 19.11.1972: Vielseitige Beta-Sympathicolytika in: Selecta 24: 2352 - 2358, 1973.
- 22) DAVIS, J. M.; GOODWIN, F. K.; BUNNEY jr., W. E.; MURPHY, D. L.; COLBURN, R. W.: Effects of ions on uptake of norepinephrine by synaptosomes. Pharmacologist 9: 184, 1967.
- 23) DITTMANN, E. Ch.: Spezifische und unspezifische Wirkungen von β -Rezeptorenblockern. Rhein. Ärztebl. 16 a: 10 - 16, 1974.
- 24) DOUSA, T.; HECHTER, O.: Lithium and brain adenylyl-cyclase. Lancet 1: 834 - 835, 1970.
- 25) ENGEL, R. R.; FISCHER, J.; GREIL, W.: Direkte quantitative Tremormessung: Erste Ergebnisse eines neuen Meßverfahrens bei Patienten unter Lithiumbehandlung. Arzneimittel. Forsch. (Drug Res.) 26,6: 1126 - 1128, 1976.
- 26) FANN, W. E.; DAVIS, J. M.; JANOWSKY, D. S.; CAVANAUGH, J. H.;

- KAUFMANN, J. S., GRIFFITH, J. D.; OATES, J. A.: Effects of lithium on adrenergic function in man.
Clin. Pharmacol. Therap. 13: 71 - 77, 1972.
- 27) FLORU, L.: Klinische Behandlungsversuche des lithiumbedingten Tremors durch einen β -Rezeptorenantagonisten (Propranolol).
Int. Pharmakopsychiat. 6: 197 - 222, 1971.
- 28) FLORU, L.; FLORU, L.; TEGELER, J.: Therapeutische Bedeutung der β -Rezeptorenblockade bei lithiumbedingtem Tremor - Behandlungsversuche mit Prindolol und Practolol.
Med. Welt 25 (N. F.): 450 - 452, 1974.
- 29) FLORU, L.; TEGELER, J.; WILMSEN, H.: Untersuchungen des lithiumbedingten Tremors mit verschiedenen Messmethoden.
Int. Pharmakopsychiat. 10: 100 - 110, 1975.
- 30) FORN, J.; VALDECASAS, F. G.: Effects of lithium on brain adenyl cyclase activity.
Biochem. Pharmacol. 20: 2773 - 2779, 1971.
- 31) GILLIGAN, B. S.; VEALE, J. I.; WODAK, J.: Propranolol in the treatment of tremor.
Med. J. Aus. 1: 320 - 322, 1972.
- 32) GOLDNEY, R. D.; GLEW, E. F.: Lithium induced tremor.
Med. J. Aus. 1: 256, 1976.
- 33) GARFINKEL, P. E.; EZRIN, C.; STANCER, H. C.: Hypothyroidism and hypoparathyroidism associated with lithium.
Lancet 2: 331 - 332, 1973.
- 34) HAAVALDSEN, R.; INGFAALDSEN, P.: Biological effects of lithium salts.
Lancet 1: 1390, 1973.

- 35) HAUGAARD, E. S.; SERLICK, E.; HAUGAARD, N.: Effects of monovalent cations and insulin on glucose metabolism of the isolated rat diaphragm.
Biochemical Pharmacol. 22: 1023 - 1036, 1973.

- 36) HEDGES, A.; TURNER, P.: Effect of five β -adrenoceptor antagonists on the effects of isoprenaline and acetylcholine on human isolated smooth muscle.
Brit. J. Pharmacol. 41: 426 - 427, 1971.

- 37) HEINRICH, K.: Psychopharmaka in der Praxis - Stand der Entwicklung.
Med. Welt 27,11: 499 - 507, 1976.

- 38) HOFMANN, G.; GRÜNBERGER, J.; KÖNIG, P.; PRESSLICH, O.; WOLF, R.: Die mehrjährige Lithiumtherapie affektiver Störungen. Langzeiteffekte und Begleiterscheinungen.
Psychiatria clin. 7: 129 - 148, 1974.

- 39) JACKSON, R.; CRAWFORD, C. O.; PEEL, J. E.: Oxprenolol in Parkinson's disease.
N. Z. Med. J. 74: 246 - 247, 1971.

- 40) JACOBI, H.: Hemmung des Tremors durch β -adrenolytisch wirksame Substanzen.
Naturwiss. 54: 94, 1967.

- 41) JENKINSON, D. H.: Classification and properties of peripheral adrenergic receptors.
In: IVERSEN, L. L. (ed) Catecholamines.
Brit. Med. Bull. 29,2: 142 - 147, 1973.

- 42) JUNG, R.: Neurologie in: BERGMANN, G. von: FREY, W.; SCHWIECK, H. (Hrsg.): Handbuch der inneren Medizin
4. Auflage, Bd. V, 1 - 3.

- 43) KATZ, R. J.; CHASE, T. N.; KOPIN, I. J.: Evoked release of norepinephrine and serotonin from brain slices - inhibition by lithium.
Science 162: 466 - 467, 1968.
- 44) KELLETT, J. M.; METCALFE, M.; BAILEY, J.; COPPEN, A. J.: Beta-blockade in lithium tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 38: 719 - 721, 1975.
- 45) KIRK, L.; BAASTRUP, P. C.; SCHOU, M.: Propranolol in lithium induced tremor.
Lancet 2: 839, 1972.
- 46) KIRK, L.; BAASTRUP, P. C.; SCHOU, M.: Propranololbehandlung bei Lithiumtremor.
Nervenarzt 44: 657 - 658, 1973.
- 47) KOKETSU, K.; YAMAMOTO, K.: Effects of lithium ions on electrical activity in sympathetic ganglia of the bullfrog.
Brit. J. Pharmacol. 50: 69 - 77, 1974.
- 48) KÖNIG, L.: Über Besonderheiten des Tremors als Nebenwirkung der Lithiumtherapie.
Activ. nerv. sup. (Praha) 17: 272 - 274, 1975.
- 49) KRAUTH, J.; LIENERT, G. A.: Verteilungsunabhängige Beurteilung von Behandlungswirkungen in Überkreuzungsplänen.
Probl. und Ergebn. der Psychol. 46: 5 - 18, 1973.
- 50) KUKOVETZ, W.: Zyklisches AMP - Prinzip der adrenergen β -Rezeptorenwirkung.
Med. Tribune 7, Nr. B20: 11, 1972.
- 51) LAPIERRE, Y. D.: Control of lithium tremor with propranolol.
Can. Med. Assoc. J. 114: 619 - 620, 1976.

- 52) LYDTIN, H.: β -Rezeptorenblocker.
Ergebnisse der Inneren Medizin und der Kinderheilkunde.
30. Band, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New
York, 1970.
- 53) MARSDEN, C. D.; FOLEY, T. H.; OWEN, D. A. L.; MACALLISTER,
R. G.: Peripheral β -adrenergic receptors concerned with
tremor.
Clin. Sci. 33: 53 - 65, 1967.
- 54) MARSDEN, C. D.; MEADOWS, J. C.; LANGE, G. W.; WATSON, R. S.:
Effect of deafferentation on human physiological tremor.
Lancet 2: 700-- 702, 1967.
- 55) MATUSSEK, N.; v. HESSLING, P.: Vergleich von Lithium-Neben-
wirkungen zwischen einem Kurzzeit- und einem Depotpräparat.
Nervenarzt 7: 376 - 378, 1971.
- 56) MELLERUP, E. T.; PLENGE, P.; RAFAELSEN, C. J.: Lithium ions
and insulin: Effects on carbohydrate and electrolyte
metabolism.
Biochem. Soc. Transact. 1: 109 - 111, 1973.
- 57) MELLERUP, E. T.; PLENGE, P.; RAFAELSEN, C. J.: Lithium effects
on magnesium metabolism in rats.
Int. Pharmacopsychiat. 8: 173 - 183, 1973.
- 58) MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.: Klinische und experimentelle Be-
funde aus einer langfristigen katamnestischen Lithium-Studie.
Psychiatrisches Kolloquium der Psychiatrischen Klinik der
Universität Düsseldorf, 1976.
- 59) MURRAY, T. J.; HALIFAX, N. S.: Treatment of essential
Tremor with propranolol.
Can. Med. Assoc. J. 107,10: 984 - 986, 1972.

- 60) OWEN, D. A. L.; MARSDEN, D. D.: Effect of adrenergic blockade on parkinsonian tremor.
Lancet 2: 1259 - 1262, 1965.
- 61) PAPPANO, A. J.; VOLLE, R. L.: Lithium's failure to replace sodium in mammalian sympathetic ganglia.
Science 152: 85 - 87, 1966.
- 62) PEREZ-CRUET, J.; ANANTH, J.: Control of lithium tremor not due to lithium intoxication with propranolol.
Clin. Res. 23: 223 A, 1975.
- 63) PLATMAN, S. R.; FIEVE, R. R.: Lithium carbonate and plasma cortisol response in the affective disorders.
Arch. Gen. Psychiat. 18: 591 - 594, 1968.
- 64) PLOEGER, E. J.: The effect of lithium on excitable cell membranes. On the mechanism of inhibition of the sodium pump of non-myelinated nerve fibres of the rat.
Eur. J. Pharmacol. 25: 316 - 321, 1974.
- 65) RAFAELSEN, O. J.: Letter to the editor.
Psychopharmacol. Bull. 10 (3): 3 - 4, 1974.
- 66) POST, R. L.: Substitution of Lithium for K^+ in active cation transport across the human erythrocytes membrane.
Federation Proc. 10, 102, 1957.
- 67) SHARMA, J. N.; SINGH, G. B.; DHAWAN, B. N.: Effect of beta adrenergic blockade on tremorine tremors in mice.
Jap. J. Pharmacol. 25: 316 - 321, 1974.
- 68) SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie.
2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973.

- 69) SINGER, I.; ROTENBERG, D.: Mechanisms of lithium action.
New England J. Med. 289, 254 - 260, 1973.
- 70) SINN, M.; SCHIFFTER, R.: Die Behandlung des essentiellen
Tremors mit Propranolol.
Aktuelle Neurologie 2: 37 - 41, 1975.
- 71) SCHANBERG, S. M.; SCHILDKRAUT, J. J.; KOPIN, I. J.:
The effects of psychoactive drugs on norepinephrine -
³H metabolism in brain.
Biochem. Pharmacol. 16: 393 - 399, 1967.
- 72) SCHILDKRAUT, J. J.; SCHANBERG, S. M.; KOPIN, I. J.:
The effects of lithium ions on ³H-norepinephrine meta-
bolism in brain.
Life Sci. 5: 1479 - 1483, 1966.
- 73) SCHILDKRAUT, J. J.; SCHANBERG, S. M.; BREESE, G. R.;
KOPIN, I. J.: Norepinephrine metabolism and drugs used
in affective disorders: Apossible mechanism of action.
Am. J. Psychiat. 124: 600 - 608, 1967.
- 74) SCHMIDT, R. F. (Hrsg.): Neurophysiologie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1972.
- 75) SCHOU, M.: Lithium: Elimination rate, dosage, control,
poisoning, goiter, mode of action.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 207: 49 - 54, 1969.
- 76) SCHOU, M.: LITHIUM als Psychopharmakon.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 7: 349 - 383, 1969.
- 77) SCHOU, M.: Die Lithiumprophylaxe bei manisch-depressiven
Psychosen.
Nervenarzt 42,1: 1 - 10, 1971.

- 78) SCHOU, M.: Possible mechanisms of action of lithium salts: Approaches and perspectives.
Biochem. Soc. Transactions 1: 81 - 87, 1973.
- 79) SCHOU, M.: Practical problems of lithium maintenance treatment.
Symposium: Lithium prophylaxis. The influence of lithium salts on the course of unipolar and bipolar depressions.
Den Haag, 14.9.1973.
- 80) SCHOU, M.: Heutiger Stand der Lithium-Rezidivprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen.
Nervenarzt 45,8: 397 - 418, 1974.
- 81) SCHUBERT, J.: Effect of chronic lithium treatment on monoamine metabolism in rat brain.
Psychopharmacol. (Berl.) 32: 301 - 311, 1973.
- 82) THOMPSON, M. K.: Oxprenolol in der Behandlung des Tremor senilis.
Internat. Symposium über Betablocker und Zentralnervensystem.
St. Moritz, 1976.
- 83) UZUNOV, P.; WEISS, R.: Psychopharmacological agents and the cyclic AMP-system of rat brain.
Adv. Cyclic Nucleotide Res. 1: 435 - 453, 1972.
- 84) VILLENEUVE, A.; LANGLOIS, M.; CHABOT, C.; DOGAN, K.; LACHANCE, R.; ST-LAURENT, C.: Lithium et variables somatiques.
Int. J. clin. Pharmacol. 4,3: 303 - 308, 1971.
- 85) VIZI, E. S.; ILLES, P.; RONAI, A.; KNOLL, J.: The effect of lithium on acetylcholine release and synthesis.
Neuropharmacol. 11: 521 - 530, 1972.

- 86) WINKLER, G. F.; YOUNG, R. R.: Efficacy of chronic propranolol therapy in action tremors of the familial, senile or essential varieties.
New England J. Med. 290,18: 984 - 988, 1974.
- 87) YOUNG, R. R.; GROWOON, J. H.; SHAHANI, B. T.: Beta-adrenergic mechanisms in action tremor.
New England J. Med. 293: 950 - 953, 1975.

Lebenslauf

Herbert Wilmsen, geb. 21.2.1951 in Düsseldorf.

1961 - 1969 Städtisches Schloßgymnasium Düsseldorf-Benrath.

1969 - 1970 als Pflegehelfer bei den Städtischen Krankenanstalten Düsseldorf beschäftigt. 1970 - 1973 Medizinstudium in Köln; 1973 - 1975 in Düsseldorf. Staatsexamen Ende 1975 in Düsseldorf.

Zur Zeit Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik der Evangelischen Krankenanstalten Duisburg-Nord.

